



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 401/04, 401/06, 307/42, 405/14, 303/22, A61K 31/44</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 99/65895 (43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01370 (22) Date de dépôt international: 10 juin 1999 (10.06.99) (30) Données relatives à la priorité: 98/07660 18 juin 1998 (18.06.98) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SANOFI-SYNTHELABO [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): CECCHI, Roberto [IT/IT]; Piazza P. Gobetti, 1, I-20075 Lodi (IT). CROCI, Tiziano [IT/IT]; Via Cucchiari, 25, I-20155 Milano (IT). GUZZI, Umberto [IT/IT]; Via Don Gnocchi, 28, I-20148 Milano (IT). MARSAULT, Eric [FR/CA]; 1345 Prospect, Sherbrooke, Quebec J1J 1J4 (CA). (74) Représentant commun: SANOFI-SYNTHELABO; Service Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: PHENOXYLPROPANOLAMINES, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING THE SAME</p>		
<p>(54) Titre: PHENOXYPROPANOLAMINES, PROCEDE POUR LEUR PREPARATION ET COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES CONTENANT</p>		
<div style="text-align: center;"> <p>(1a)</p> </div>		
<p>(57) Abstract</p> <p>The invention relates to compounds of formula (1a), wherein R_{1a} represents hydrogen, an -S(O)₂-(C₁-C₄)Alk group, a -CO(C₁-C₄)Alk group, an -NHSO₂-(C₁-C₄)Alk, an NHCO(C₁-C₄)Alk group, a 2-furyl group or a halogen; R₂ represents hydrogen or a (C₁-C₄)Alk group, a (C₁-C₄)oxalkylate group, a halogen, -COOH, -COO(C₁-C₄)Alk, -CN, -CONR₃R₄, -NO₂, -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄)Alk; m and n independently represent 0, 1 or 2; R₃ and R₄ represent independently hydrogen or a (C₁-C₄)Alk group; Z is 1 or 2. The invention also relates to the salts or solvates, pharmaceutical compositions containing said compounds, a method for the preparation thereof and to synthesis intermediates.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>L'invention concerne des composés de formule (1a) dans laquelle R_{1a} représente l'hydrogène, un groupe -S(O)₂-(C₁-C₄)Alk, un groupe -CO(C₁-C₄)Alk, un groupe -NHSO₂-(C₁-C₄)Alk, un groupe NHCO(C₁-C₄)Alk, un groupe 2-furyle ou un halogène; R₂ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)Alk, un groupe (C₁-C₄)alcoyle, un halogène, -COOH, -COO(C₁-C₄)Alk, -CN, -CONR₃R₄, -NO₂, -SO₂NH₂, -NHSO₂(C₁-C₄)Alk; m et n représentent indépendamment 0, 1 ou 2; R₃ et R₄ représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)Alk; Z est 1 ou 2; et leurs sels ou solvates, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation, et des intermédiaires de synthèse.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

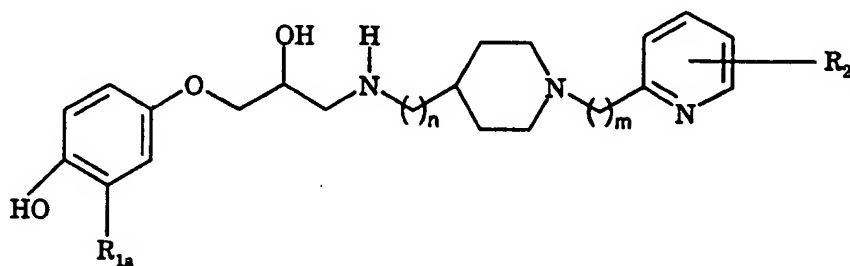
"Phénoxypropanolamines, procédé pour leur préparation et
compositions pharmaceutiques les contenant"

La présente invention concerne de nouvelles phénoxypropanolamines, les compositions pharmaceutiques les contenant, un procédé pour leur préparation et des
5 intermédiaires dans ce procédé.

BE 902897 décrit des aryloxypropanolamines portant un groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine, ces composés ayant une activité β_1 -bloquante et α -bloquante. J. Org. Chem., 1988, 63:889:894, décrit d'autres aryloxypropanolamines portant un
10 groupe 4-pipéridinyl-1-substitué sur l'amine.

Il a été maintenant trouvé que des phénoxypropanolamines portant un radical 1-(pyrid-2-yl)-pipéridin-4-yl sur l'amine possèdent une activité agoniste vis-à-vis des récepteurs β_3 -adrénergiques.

Ainsi, la présente invention concerne, selon un de ses aspects, des phénoxypropanolamines de formule (Ia)



(Ia)

R_{1a} représente l'hydrogène, un groupe $-S(O)_Z-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-CO(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $NHCO(C_1-C_4)Alk$, un groupe 2-furyle ou un halogène;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoyle$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

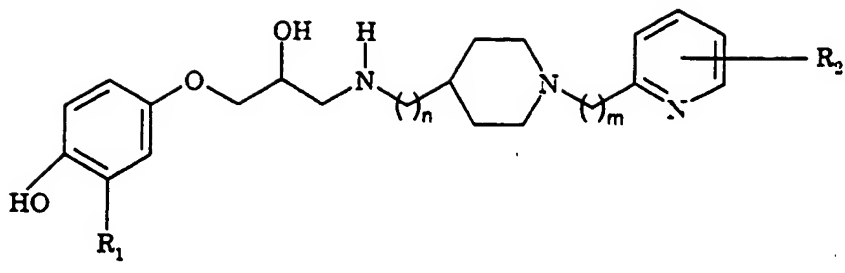
m et n indépendamment 0, 1 ou 2;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

Z est 1 ou 2;

et leurs sels ou solvates.

Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne des composés de formule (I) :



où

R_1 représente l'hydrogène, un groupe $-S(O)_2-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-CO(C_1-C_4)Alk$ ou un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoyle$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

m et n indépendamment 0, 1 ou 2;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

Z est 1 ou 2;

et leurs sels ou solvates.

Dans la présente description le terme " $(C_1-C_4)Alk$ " désigne un radical monovalent d'un hydrocarbure en C_1-C_4 saturé à chaîne droite ou ramifiée.

Les sels des composés de formule (I) et (Ia) selon la présente invention comprennent aussi bien les sels d'addition avec des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables tels que le chlorhydrate, le bromohydrate, le sulfate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le citrate, le maléate, le tartrate, le fumarate, le gluconate, le méthanesulfonate, le 2-naphtalènesulfonate, etc., que les sels d'addition qui permettent une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I) ou (Ia) tels que le picrate, l'oxalate ou les sels d'addition avec des acides optiquement actifs, par exemple les acides camphorsulfoniques et les acides mandéliques ou mandéliques substitués.

De plus, lorsque les composés de formule (I) et (Ia) possèdent un groupe carboxy libre les sels comprennent aussi les sels avec des bases minérales, de préférence celles avec des métaux alcalins tels que le sodium ou le potassium, ou avec des bases organiques.

Les stéréoisomères optiquement purs, ainsi que les mélanges d'isomères des composés de formule (I) et (Ia), dus aux carbones asymétriques ou au groupe sulfinyle dans la signification de R_{1a} ou R_1 , dans une proportion quelconque, sont partie de la présente invention.

Des composés préférés de la présente invention comprennent les composés de formule (I) ou (Ia) où le groupe R_2 est dans la position 5 de la pyridine.

D'autres composés préférés comprennent les composés de formule (I) ou (Ia) où le groupe R_2 est dans la position 6 de la pyridine.

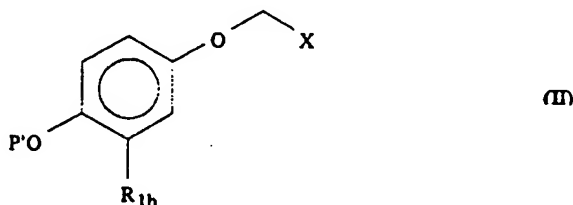
D'autres composés préférés sont ceux où le groupe $(C_1-C_4)Alk$ est un groupe méthyle ou éthyle.

- 5 D'autres composés préférés sont ceux où R_2 est choisi parmi $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $-CONR_3R_4$, $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$.

D'autres composés préférés sont ceux où R_2 est un halogène notamment le chlore.

D'autres composés préférés encore sont ceux où n et m sont zéro.

- 10 Les composés de formule (I) ou (Ia) peuvent être préparés en traitant un composé de formule (II) :

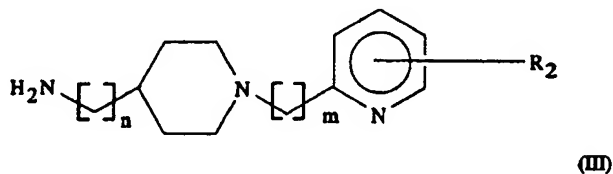


dans laquelle R_{1b} est R_{1a} ou R_1 tels qu'indiqués ci-dessus, P' est un groupe protecteur et X est un groupe de formule (a) ou (b)



15

où Gp est un groupe partant tel que le tosylate, le mésylate ou un halogène, avec une amine de formule (III)



- 20 où n , m et R_2 sont tels que définis ci-dessus, en clivant le groupe P' selon les méthodes usuelles et éventuellement transformant le composé de formule (I) ou (Ia) ainsi obtenu en un de ses sels.

- 25 Plus particulièrement, la réaction entre les composés de formule (II) et (III) est réalisée dans un solvant organique, tel qu'un alcool inférieur comme le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol; le diméthylsulfoxyde; un éther linéaire ou cyclique; un amide comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; en utilisant des quantités au moins équimoléculaires des réactifs, éventuellement en faible excès d'amine.

La température de la réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Comme groupes protecteurs P', on peut utiliser les groupes protecteurs usuels pour les groupes hydroxy tels que par exemple le méthoxyéthoxyméthyle (MEM) ou le benzyle.

Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles pour le groupe protecteur choisi; dans le cas du groupe benzyle par exemple par hydrogénation en présence d'un catalyseur tel que le Pd/C dans un solvant convenable; dans le cas du méthoxyéthoxyméthyle (MEM) on peut par contre utiliser un acide tel que l'acide trifluoroacétique.

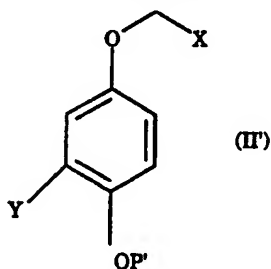
La plupart des époxydes de formule (II) sont des composés connus en littérature ou bien ils peuvent être préparés par des procédés analogues à ceux décrits dans la littérature.

Certains époxydes de formule (II) sont par exemple décrits dans WO 96/04233 et dans US 4,396,629.

Les isomères purs des composés de formule (II) où X est un groupe (a) et R_{1b} représente le groupe SOCH₃, résolus au carbone asymétrique, sont nouveaux, ayant été obtenus pour la première fois comme stéréoisomères purs dépourvus d'autres stéréoisomères et d'autres impuretés.

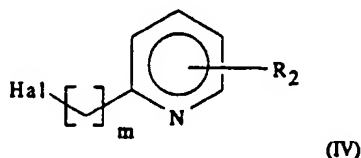
Certaines époxydes de formule (II) sont nouveaux et constituent un autre objet de la présente invention.

Plus particulièrement, il s'agit des composés de formule (II'):

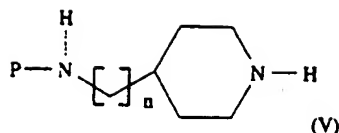


dans laquelle P' est tel que défini dans la formule (II), X est un groupe (a) tel que défini ci-dessus et Y représente un atome de brome ou un groupe 2-furyle, leurs isomères optiquement actifs et leurs sels. Ils sont préparés comme décrits dans les exemples 44 et 47.

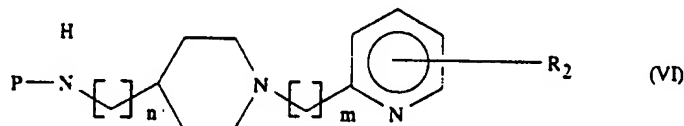
Les amines de formule (III) peuvent être préparées par réaction des pyridines convenables de formule (IV)



où Hal représente un halogène et R₂ et m sont tels que définis ci-dessus, avec une pipéridine de formule (V) ci-dessous



où n est tel que défini ci-dessus et P représente un groupe protecteur, dans un solvant organique en présence d'une base, suivie par clivage du groupe P des composés de formule (VI) ainsi obtenus.



Comme solvant de réaction, on peut bien utiliser par exemple le diméthylformamide, la pyridine, le diméthylsulfoxyde, un éther linéaire ou cyclique ou un solvant chloruré tel que le dichlorométhane.

Comme base on peut utiliser par exemple un hydroxyde alcalin, un carbonate alcalin tel que le carbonate de potassium ou une amine tertiaire telle que la triéthylamine.

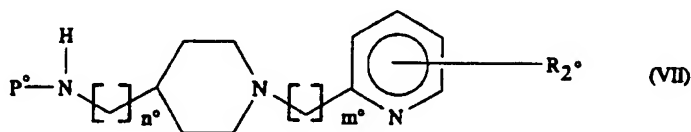
La réaction de condensation ci-dessus est complétée en quelques heures, normalement en 2-12 heures.

La température de réaction est comprise entre la température ambiante et la température de reflux du solvant choisi.

Comme groupes protecteurs P , on peut utiliser les groupes protecteurs usuels pour les amines tels que par exemple le *tert*-butoxycarbonyl, l'acétyle, le carbobenzyloxy.

Le clivage de ces groupes protecteurs est effectué selon les méthodes habituelles décrites le groupe protecteur choisi; dans le cas du *tert*-butoxycarbonyl par exemple, le clivage est normalement effectué par hydrolyse acide.

Certaines des amines intermédiaires de formule (III) et (VI), regroupées dans la formule (VII) ci-dessous



où

P° est l'hydrogène ou un groupe protecteur;

n° et m° sont 0, 1 ou 2;

R_2° est un $(C_1-C_4)Alk$; $(C_1-C_4)alcoxy$, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $-CONR_3^\circ R_4^\circ$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

R_3° et R_4° sont l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

à la condition que lorsque n° et m° sont zéro, R_2° est autre que méthoxy dans la position 6 et qu'halogène dans la position 3 ou 6 de la pyridine; lorsque n° est 1 m° est 0, R_2° est autre que chlore dans la position 6 de la pyridine et lorsque n° est 0 m° est 0 ou 1. R_2° est autre que méthyle:

- 5 ainsi que leurs sels, sont des composés nouveaux et constituent un objet ultérieur de la présente invention.

Des composés de formule (VII) particulièrement préférés sont ceux où R_2° est choisi parmi les groupes $-\text{COOH}$, $-\text{COO}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alk}$, $-\text{CN}$, NO_2 , $-\text{CONR}_3^\circ\text{R}_4^\circ$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, et

- 10 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{Alk}$.

D'autres composés de formule (VII) préférés sont ceux où R_2° est dans la position 5 ou 6 de la pyridine.

D'autres composés de formule (VII) préférés sont ceux où n° et m° sont zéro.

- 15 D'autres composés de formule (VII) particulièrement préférés sont ceux où P° est l'hydrogène.

Les composés de formule (I) et (Ia) ont montré une affinité très puissante vis-à-vis des récepteurs β_3 .

- 20 L'activité des composés de la présente invention vis-à-vis de l'activité β_3 a été mise en évidence à l'aide d'essais *in vitro* sur le colon humain selon la méthode décrite dans EP-B-436435 et dans T. Croci et al, Br. J. Pharmacol., 1997, 122: 139P.

Plus particulièrement, on a constaté que les composés de formule (I) et (Ia) sont beaucoup plus actifs sur le côlon isolé que sur l'oreillette et sur la trachée.

Ces propriétés surprenantes des composés de formule (I) et (Ia) permettent d'envisager leur utilisation comme médicaments à action β_3 .

- 25 De plus, les composés de formule (I) et (Ia) sont peu toxiques; notamment, leur toxicité aiguë est compatible avec leur utilisation comme médicaments pour le traitement de maladies dans lesquelles les composés ayant une affinité pour le récepteur β_3 trouvent leur application. Les composés de formule (I) et (Ia), ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent donc être indiqués par exemple dans le
30 traitement des maladies gastro-intestinales telles que le syndrome du colon irritable, comme modulateurs de la motricité intestinale, comme lipolytiques, agents anti-obésité, anti-diabétiques, psychotropes, anti-glaucomateux, cicatrisants, anti-dépressants, comme inhibiteur des contractions utérines, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchements précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.

- 35 L'utilisation des composés de formule (I) et (Ia) ci dessus, ainsi que celle de leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de médicaments ci-dessus, constitue un aspect ultérieur de la présente invention.

Pour une telle utilisation, on administre aux mammifères qui nécessitent un tel traitement une quantité efficace d'un composé de formule (I) ou (Ia) ou d'un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Les composés de formule (I) et (Ia) ci-dessus et leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 20 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 10 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,5 mg à 1500 mg par jour, notamment de 2,5 à 500 mg selon l'âge du sujet à traiter, le type de traitement, prophylactique ou curatif, et la gravité de l'affection. Les composés de formule (I) et (Ia) sont généralement administrés en unité de dosage de 0,1 à 500 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg de principe actif, une à cinq fois par jour.

Lesdites unités de dosage sont de préférence formulées dans des compositions pharmaceutiques dans lesquelles le principe actif est mélangé avec un excipient pharmaceutique.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I) ou (Ia) ci-dessus ou un de ses sels et solvates pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, transdermique ou rectale, les ingrédients actifs de formule (I) ou (Ia) ci-dessus, leurs sels et solvates pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains, pour le traitement des affections susdites. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les poudres, les granulés et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire ou intraveineuse, les formes d'administration locale et les formes d'administration rectale.

Lorsqu'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on mélange l'ingrédient actif principal avec un véhicule pharmaceutique tel que la gélatine, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc, la gomme arabique ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose ou d'autres matières appropriées ou encore on peut les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant l'ingrédient actif avec un diluant et en versant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'éllixir peut contenir l'ingrédient actif conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

- 5 Les poudres ou les granulés dispersibles dans l'eau peuvent contenir l'ingrédient actif en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

- 10 Pour une administration locale, on mélange le principe actif dans un excipient pour la préparation de crèmes ou onguents ou on le dissout dans un véhicule pour l'administration intraoculaire, par exemple sous forme de collyre.

Pour une administration rectale, on recourt à des suppositoires qui sont préparés avec des liants fondant à la température rectale, par exemple du beurre de cacao ou des polyéthylèneglycols.

- 15 Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des mouillants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

- 20 Le principe actif peut être formulé également sous forme de microcapsules, éventuellement avec un ou plusieurs supports ou additifs.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne une méthode de traitement des pathologies qui sont améliorées par une action α_3 -agoniste, qui comprend administrer un composé de formule (I) ou (Ia) ou l'un de ses sels ou solvates pharmaceutiquement acceptables.

- 25 Les composés de formule (I) et (Ia), notamment les composés (I) et (Ia) marquées par un isotope, peuvent aussi être utilisés comme outils de laboratoire dans des essais biochimiques.

- 30 Les composés de formule (I) et (Ia) se lient au récepteur α_3 -adrénergique. On peut donc utiliser ces composés dans un essai ordinaire de liaison ("binding"), dans lequel on emploie un tissu organique où ce récepteur est particulièrement abondant, et on mesure la quantité de composé (I) ou (Ia) déplacé par un composé test, pour évaluer l'affinité dudit composé vis-à-vis des sites de liaison de ce récepteur particulier.

- 35 Un autre objet spécifique de la présente invention est donc un réactif utilisable dans les essais biochimiques, qui comprend au moins un composé de formule (I) ou (Ia) convenablement marqué.

Les exemples qui suivent illustrent mieux l'invention.

PREPARATION 1

4-tert-but xycarbonylamin -pipéridine.

On mélange à la température ambiante pendant 2 heures 25 g (0,13 mole) de 4-amino-1-benzylpipéridine, 36,2 ml (0,26 mole) de triéthylamine et 31,2 g (0,143 mole) de di-*tert*-butyl-dicarbonat dans 200 ml de diméthylformamide. On verse le mélange dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on cristallise le produit
5 ainsi obtenu dans 200 ml d'éther isopropylique. On obtient 33 g de 1-benzyl-4-*tert*-butoxycarbonylamino-pipéridine qu'on hydrogène dans un mélange de 200 ml d'éthanol et 100 ml de tétrahydrofurane en présence de 3 g de Pd/C à 10%. Après filtration du catalyseur, on isole le composé du titre. P.f. 157-160°C.

PREPARATION 2

10 4-*tert*-butoxycarbonylamino-méthyl-pipéridine.

En opérant comme décrit dans la préparation 1, mais en utilisant la 4-aminométhyl-1-benzylamine au lieu de la 4-amino-1-benzylamine, on obtient le composé du titre. P.f. 105-107°C.

EXEMPLE 1

15 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(5-aminocarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.

On chauffe à 80°C pendant 18 heures un mélange de 3 g (0,015 mole) du produit de la préparation 1, 1,5 g (0,015 mole) de triéthylamine et 2,34 g (0,015 mole) de 6-chloronicotinamide dans 60 ml de diméthylformamide. Après refroidissement on ajoute de l'eau et on filtre le produit. On obtient ainsi 2,8 g du composé du titre. P.f. 255°C déc.

20 EXEMPLE 2

4-amino-1-(5-aminocarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate hémihydraté.

On mélange 1,84 g (0,0057 mole) du produit de l'exemple 1 et 50 ml d'acétate d'éthyle.

25 On y ajoute 50 ml d'une solution 3N d'acide chlorhydrique dans de l'acétate d'éthyle sous agitation et on laisse agiter à la température ambiante pendant 10 heures. On filtre et on lave à l'acétone. On obtient ainsi 1,67 g du composé du titre. P.f. 290°C déc.

EXEMPLE 3

30 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.

On fait réagir un mélange comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant l'ester éthylique de l'acide 6-chloronicotinique au lieu du 6-chloronicotinamide. Après refroidissement, on y ajoute de l'eau, on extrait l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur du sulfate de sodium et on évapore le solvant sous pression réduite. On
35 obtient le composé du titre. P.f. 140-142°C.

EXEMPLE 4

4-amino-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate hydraté.

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 3 au lieu du produit de l'exemple 1, on obtient le composé du titre. P.f. 148-150°C.

EXEMPLE 5

5 **4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(5-nitropyrid-2-yl)-pipéridine.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant la 2-chloro-5-nitropyridine au lieu du 6-chloronicotinamide, on obtient le composé du titre. P.f. 220°C.

EXEMPLE 6

10 **4-amino-1-(5-nitropyrid-2-yl)-pipéridine.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 5 au lieu du produit de l'exemple 1, on obtient le chlorhydrate composé du titre. P.f. 266-270°C.

On libère la base à l'aide d'une solution de H_2O/NH_4OH et extraction à l'acétate d'éthyle. On obtient le composé du titre. P.f. 115-117°C.

EXEMPLE 7

15 **4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(5-cyanopyrid-2-yl)-pipéridine.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant la 2-chloro-5-cyanopyridine au lieu du 6-chloronicotinamide, on obtient le composé du titre. P.f. 192-194°C.

EXEMPLE 8

20 **4-amino-1-(5-cyanopyrid-2-yl)-pipéridine.**

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 7 au lieu du produit de l'exemple 1, et en traitant le sel chlorhydrate ainsi obtenu avec une solution aqueuse de NH_4OH , on obtient le composé du titre. P.f. 68-72°C.

EXEMPLE 9

9a/ **3-[1-(5-aminocarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxyphénoxy)-2-propanol.**

30 On mélange 1,2 g (0,0054 mole) du produit de l'exemple 2 (base), 1,4 g (0,0054 mole) de 4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)benzène dans 50 ml de diméthylsulfoxyde et on chauffe à 70°C pendant 18 heures. On verse dans de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on sèche, on filtre et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient le composé du titre. P.f. 160-162°C.

35 **9b/ 3-[1-(5-aminocarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol.**

On hydrogène 0,77 g du composé de l'étape précédente à 40 °C à la pression ambiante dans 30 ml de THF et 30 ml d'éthanol en présence de 0,1 g de Pd/C à 10%

pendant 6 heures environ. On filtre le catalyseur et on évapore sous pression réduite. On purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol = 8/2. On obtient le composé du titre. P.f. 192-194°C

EXEMPLE 10

- 5 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol.

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 4 au lieu du produit de l'exemple 2, on obtient le composé du titre. P.f. 157-159°C

10

EXEMPLE 11

- 3-[1-(5-cyanopyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol.

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 8 au lieu du produit de l'exemple 2, on obtient le composé du titre. P.f. 160-162°C.

15

EXEMPLE 12

- 3-[1-(5-nitropyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol.

12a/ 3-[1-(5-nitropyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-4-méthoxy-éthoxy-méthoxyphénoxy)-2-propanol.

20

On chauffe au reflux pendant 17 heures un mélange de 1,06 g (0,0048 mole) du produit de l'exemple 6 et de 1,21 g (0,0048 mole) de 4-(méthoxy-éthoxy-méthoxy)-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène dans 40 ml d'éthanol. On filtre et on cristallise le produit dans 25 ml d'éthanol absolu. On obtient ainsi le composé du titre. P.f. 122-124°C.

- 12b/ 3-[1-(5-nitropyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol.

25

A une solution de 1,2 g (0,0025 mole) du produit de l'étape précédente dans 10 ml de chlorure de méthylène, on ajoute 2 ml de CF₃COOH dans 5 ml de chlorure de méthylène. On agite à la température ambiante pendant 48 heures. On verse le mélange dans de l'eau, on y ajoute une solution de H₂O/NH₄OH jusqu'à un pH basique, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par flash-chromatographie (éluant: chlorure de méthylène/méthanol = 9/1. On obtient le composé du titre. P.f. 195-197°C.

30

EXEMPLE 13

- 4-*tert*-butoxycarbonylamino-1-(4-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.

35

En opérant comme décrit dans l'exemple 3 mais en utilisant l'ester éthylique de l'acide 2-chloro-4-pyridincarboxylique au lieu de l'ester éthylique de l'acide 6-chloronicotinique, on obtient le composé du titre. P.f. 105-107°C.

EXEMPLE 14

4-amino-1-(4-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate hydraté.

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 13 au lieu du produit de l'exemple 1, on obtient le composé du titre. P.f. 222-224°C déc.

EXEMPLE 15

3-[1-(4-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol.

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 14 (base), au lieu du produit de l'exemple 2, on obtient le composé du titre. P.f. 115-117 °C.

EXEMPLE 16

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(pyrid-2-ylméthyl)-pipéridine.

En opérant comme décrit dans l'exemple 3 mais en utilisant la 2-chlorométhylpyridine au lieu de l'ester éthylique de l'acide 6-chloronicotinique, on obtient le composé du titre. P.f. 98-100°C.

EXEMPLE 17

4-amino-1-(pyrid-2-yl-méthyl)-pipéridine et son chlorhydrate dihydraté.

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 16 au lieu du produit de l'exemple 1, on obtient le composé du titre. P.f. 270-273°C.

EXEMPLE 18

3-[1-(pyrid-2-yl-méthyl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-phénoxy)-2-propanol.

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 17 base au lieu du produit de l'exemple 2, on obtient le composé du titre. P.f. :190-192°C.

EXEMPLE 19

4-tert-butoxycarbonylaminométhyl-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine.

En opérant comme décrit dans l'exemple 3 mais en utilisant le produit de la préparation 2 au lieu du produit de la préparation 1, on obtient le composé du titre. P.f. 118-120°C.

EXEMPLE 20

4-aminométhyl-1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate.

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit de l'exemple 19 au lieu du produit de l'exemple 1, on obtient le composé du titre. P.f. 230-232°C.

EXEMPLE 21

3-[[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylméthyl]amino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol (chlorhydrate).

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 20 (base) au lieu du produit de l'exemple 2, on obtient le composé du titre base. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique en isopropanol. On obtient le composé du titre. P.f. 195°C déc.

EXEMPLE 22

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(pyrid-2-yl)-piperidine.

En opérant comme décrit dans l'exemple 3 mais en utilisant la 2-bromo-pyridine au lieu de l'ester éthylique de l'acide 6-chloronicotinique on obtient le composé du titre. P.f. : 118-120°C.

EXEMPLE 23

4-amino-1-(pyrid-2-yl)-pipéridine et son chlorhydrate.

En opérant comme décrit dans l'exemple 2 mais en utilisant le produit issu de l'exemple 22 on obtient le composé du titre. P.f. : 227-230°C.

EXEMPLE 24

3-[1-(pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-phénoxy)-2-propanol et son dichlorhydrate hydraté.

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 23 base au lieu du produit de l'exemple 2 et de l'éthanol absolu au lieu du diméthylsulfoxyde on obtient le composé du titre base. On prépare le chlorhydrate à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique en isopropanol. On obtient le composé du titre. P.f. : 137-139.

EXEMPLE 25

(2S)-3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-phénoxy)-2-propanol.

25a) (2S)-3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxy phénoxy)-2-propanol.

On mélange 0,81g (0,0033 mole) du produit de l'exemple 4 avec 0,83g (0,0033 mole) de (2S)-4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)benzène dans 90 ml de éthanol et on chauffe au reflux pendant 20 heures. On évapore le solvant et on ajoute de l'éther éthylique. On filtre et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol = 95/5.

On obtient le composé du titre. P.f. : 105-107°C; $[\alpha_D] = -5,12^\circ$ (C = 1% en CHCl_3).

25b) (2S)-3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-phénoxy)-2-propanol.

Le produit issu de l'étape précédente est soumis à une hydrogénation selon la procédure décrite dans l'exemple 9b. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange chlorure de méthylène/méthanol = 95 :5. On obtient le composé du titre. P.f.. 135-137 °C, $[\alpha_D] = 5,64$ ($C=1\%$ en CH_3OH).

5 **EXEMPLE 26**

26a) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol.

On mélange 0,75 g (0,0024 mole) de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-(2,3 époxypropoxy)benzène (préparé selon le procédé décrit dans US 4,396,629) avec 0,646 g (0,0026 mole) du produit de l'exemple 4 base dans éthanol absolu. On chauffe au reflux pendant 4 heures, on sèche et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant avec des mélanges de CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OHconc en proportion variables entre 95 :5 :0,2 et 90 :10 :1. On obtient le produit de réaction. P.f. : 113-130 °C.

10 26b) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phénoxy]-2-propanol et son dichlorohydrate dihydraté

On chauffe le produit de l'étape précédente pendant 7 heures à 55°C dans 20 ml de CF_3COOH . On évapore partiellement le solvant, on ajoute de l'acétate d'éthyle et du toluène et on évapore encore le solvant. On ajoute de l'eau saturée en Na_2CO_3 et on extrait à l'acétate d'éthyle. Le brut de réaction est séché et purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange de CH_2Cl_2 , CH_3OH , NH_4OHconc en proportions variables entre 92 :8 :0,8 et 90 :10 :1. On obtient le composé du titre comme base libre (P.f. : 95-100°C). On dissout le produit dans l'acétone et on ajoute une solution de HCl en isopropanol, on filtre et on lave à l'acétone. On obtient le produit du titre. P.f. : 173-175°C.

25 **EXEMPLE 27**

4-tert butoxycarbonylamino-1-(5-méthylpyrid-2-yl)pipéridine.

On chauffe à 130°C pendant une nuit 2,03g (0,0101 mole) du produit de la préparation 1 avec 3,5 g (0,0203 mole) de 2-bromo-5-méthylpyridine et 1,5 ml de triéthylamine dans 50 ml de diméthylsulfoxyde. On verse dans l'eau, on extrait le brut de réaction qui est purifié par flash-chromatographie (cyclohexane/éthyleacétate = 1/3). P.f. : 121-123°C.

30 **EXEMPLE 28**

4-amino-1-(5-méthylpyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorhydrate hydraté.

On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution contenant le produit de l'exemple 27 dans 18 ml de éthyle acétate et 18 ml de HCl en éthyle acétate (environ 3N). On filtre et on lave à l'acétone. On cristallise en isopropanol et on obtient le composé du titre. P.f. : 281-283 °C.

EXEMPLE 29

29a) **3-[1-(5-méthylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxyphénoxy)-2-propanol.**

On chauffe au reflux pendant une nuit 1,81 g (0,00956 mole) du produit de l'exemple 28 et 2,2 g (0,00860 mole) de 4-benzyloxy-1-(2,3-époxyproxy)-benzène dans 100 ml d'éthanol absolu. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/éthyle acétate = 6/4 et par la suite méthanol/ammoniac = 100/1. On obtient le produit du titre. P.f. 123-125°C.

29b) **3-[1-(5-méthylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol et son dichlorhydrate.**

On opère comme décrit en 29b mais on utilise le produit de l'exemple 29a. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange éthyl acétate/méthanol = 4.6. On obtient le composé du titre comme base. On prépare le chlorhydrate par addition de HCl en isopropanol. P.f. : 151-153 °C.

EXEMPLE 30

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(5-méthoxycarbonyl-pyrid-2-ylméthyl)-piperidine

On chauffe à 40 °C pendant 2 heures une solution contenant 0,7 g (0,0034 mole) du produit de la préparation 1, 0,53 g (0,0023 mole) de 2-bromométhyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine (préparée selon la procédure décrite en J. Med. Chem., 1992, 3, 490-501), 0,26 ml (0,0025 mole) de triéthylamine dans 10 ml de diméthylformamide. On verse dans l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie (éluant acétate d'éthyle). On obtient le composé du titre. P.f. : 110-112 °C.

EXEMPLE 31

4-amino-1-(5-méthoxycarbonyl-pyrid-2-ylméthyl)-pipéridine

Le produit de l'exemple 30 est chauffé pendant 3 heures à 40 °C dans une solution de CH₂Cl₂ contenant 11 ml de CF₃ COOH. On évapore le solvant et on cristallise en acétone. On obtient le produit du titre. P.f. : 173°-175°C.

EXEMPLE 32

3-[1-(5-méthoxycarbonyl-pyrid-2-ylméthyl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

On opérant comme décrit dans l'exemple 12 mais en utilisant le produit de l'exemple 31 au lieu du produit de l'exemple 6 on obtient le produit du titre. P.f. : 141-143 °C.

EXEMPLE 33

4-tert-butoxycarbonylaminométhyl-1-(5-méthoxycarbonyl-pyrid-2-ylméthyl)-piperidine

On chauffe pendant deux heures dans 25 ml de diméthylformamide 1.68 g (0,0078 mole) du produit de la préparation 2, 1 ml (0,0068 mole) de triéthylamine et 1,5 g (0,0065 mole) de 2-bromométhyl-5-méthoxycarbonyl-pyridine. On verse dans l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on sèche le produit. On cristallise en éther isopropylique. P.f. : 103-105°C.

EXEMPLE 34

4-aminométhyl-1-(5-méthoxycarbonyl-pyrid-2-ylméthyl)-pipéridine trifluorocétate

On chauffe à 40 °C pendant 3 heures une solution contenant 1,7 g (0,0046 mole) du produit de l'exemple 33, 15 ml de CF₃COOH et 15 ml de CH₂Cl₂. On évapore le solvant sous vide, on ajoute de l'ammoniac concentré et on extrait à l'éthyl acétate. On évapore le solvant et on obtient le produit du titre. P.f. : 193-195 °C.

EXEMPLE 35

3-[1-(5-méthoxycarbonyl-pyrid-2-ylméthyl)-4-pipéridinylaminométhyl]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 34 au lieu du produit de l'exemple 2 on obtient le composé du titre.

EXEMPLE 36

(2R)-3-[5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl]-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-phénoxy)-2-propanol.

En opérant comme décrit dans l'exemple 25 mais en utilisant la (2R)-4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)benzène au lieu de la (2S)-4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)benzène on obtient le composé du titre. P.f. : 134°-135°C. [α]_D = +4,2° (C= 1% en CH₃OH)

EXEMPLE 37

(2S)-4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-(2,3-époxypropoxy)benzène.

On dissout sous agitation et atmosphère d'azote 0,71 g de NaH au 60% (0,0177 mole) dans 15 ml de diméthylformamide on ajoute lentement (pendant 30 minutes) 4,45 g (0,0169 mole) de 4-benzyloxy-3-méthylsulfinylphénol (préparé selon le procédé décrit dans US 4,396,629) dans 35 ml de diméthylformamide et après, 4,40 g (0,0169 mole) de S(+)-glycidylinosilate dans 10 ml de diméthylformamide. Après l'introduction du dernier réactif le mélange est laissé réagir à température ambiante pendant 3 heures. On ajoute de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH₂Cl₂:MeOH = 97/3. [α]_{365nm} = - 14,3°; [α]_{436nm} = -3,9° (C=1% en CH₃OH, t = 20°C). On obtient le composé du titre.

Le produit ainsi obtenu est soumis à une analyse HPLC aux conditions suivantes :

-phase stationnaire chirale :CHIRALCEL OD-H

-phase mobile : hexane/éthanol = 80/20 (0.5 ml/min).

On observe deux pics et $TR_1 = 20,780$ min. et $TR_2 = 23,900$ min. correspondant aux diastéréoisomères ayant différente configuration à l'atome de soufre.

EXEMPLE 38

- 5 38a) (2S) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino-1-[(4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl)-phenoxy]-2-propanol

On chauffe au reflux pendant une nuit 4.65 g (0.0146 mole) du produit de l'exemple 37 et 3,82 g (0.0153 mole) du produit de l'exemple 4 sous forme de base dans 60 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 /méthanol = 97/3. On obtient le produit du titre. P.f. : 109-110°C

Le produit ainsi obtenu est soumis à une analyse HPLC aux conditions suivantes :

- 15 -phase stationnaire chirale : CHIRALCEL OD-H
-phase mobile : hexane/éthanol = 65/35 - (0,6 ml/min, 660 psi)

On observe deux pics, $TR_1 = 20,687$ min. et $TR_2 = 28,327$ min. correspondant aux diastéréoisomères ayant différente configuration à l'atome de soufre.

38b) (2S) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phenoxy]-2-propanol et son dichlorhydrate hydraté.

- 20 Le produit obtenu dans l'exemple 38a) est traité avec 100 ml de CF_3COOH à 55°C pendant 6 heures. On évapore le solvant et on ajoute de l'eau saturée en Na_2CO_3 et de la glace.

On extrait avec de l'acétate d'éthyle on lave à l'eau en on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 /méthanol = 9/1. On obtient le produit du titre : P. f. : 62-65°C. On prépare le dichlorhydrate hydraté à l'aide d'une solution de HCl en isopropanol. P.f. 172-174°C. $[\alpha]_D = +4,0^\circ$; $[\alpha]_{436nm} = +11,7^\circ$; $[\alpha]_{546nm} = +5,1^\circ$; (C = 1% en méthanol). Le produit base est soumis à une analyse HPLC aux conditions suivantes :

- 30 -phase stationnaire chirale : CHIRALCEL OD-H
-phase mobile : isopropanol (0,4 ml/min, 1880 psi)

On observe deux pics, $TR_1 = 11,900$ min. et $TR_2 = 13,713$ min. correspondant aux diastéréoisomères ayant différente configuration à l'atome de soufre.

38C) Séparation des diastéréoisomères du 38b)

- 35 Le produit issu de l'exemple précédente a été soumis à une HPLC chirale préparative pour la séparation des diastéréoisomères dans les conditions suivantes :

Appareil : PROCHROM LC 50 à compression dynamique axiale. Diamètre de la colonne 50 mm.

Longueur de la phase stationnaire 30 cm

Phase stationnaire : CHIRALCEL OD 390 g de phase ciralcel OD sont mis en suspension dans 200 ml de propanol et sont comprimés à 20 bars.

Phase mobile : isohexane/éthanol (91/ 9) + CF₃COOH 0,1% + triéthylamine 0,1%.

- 5 On sépare deux produits qui, après évaporation de la phase mobile, présentent un fort excès de poids en raison de la formation de sels. Ces sels ont été éliminés par purification sur phase inverse dans les conditions suivantes :

Appareil : PROCHROM LC 50

- 10 Phase stationnaire : KROMASIL C18 100Å 10µm. 380 g de phase stationnaire sont mis en suspension dans 560 ml de méthanol et sont comprimés à 40 bars.

Phase mobile : Eluant A : H₂O + CF₃COOH 0,1% / Eluant B : CH₃CN/H₂O = 90/10 + CF₃COOH 0,8%.

Gradient d'élution :

t (en min)	%A	%B
0	90	10
5	90	10
50	67	33
60	67	33

- 15 Les deux produits purifiés ont été analysés par HPLC sur chirale aux condition suivantes :

-phase stationnaire chirale :CHIRALCEL OD

-phase mobile : isohexane/éthanol = 85/15 + CF₃COOH 0,1% + triéthylamine 0,1%.

- 20 Ces deux produits, correspondant aux diastéréoisomères ayant différente configuration à l'atome de soufre présentent des temps de rétention relative respectivement de TRR₁ = 1 et TRR₂ = 1,12. La spectrométrie de masse confirme que les deux produits obtenus ont la même masse, à savoir MH⁺ = 478 et que leur fragmentation caractéristique est la même.

25 EXEMPLE 39

4-hydroxy-3-méthylcarbonyl-1-(2,3-époxypropoxy) benzène

- 30 On chauffe au reflux pendant 8 heures une solution contenant 3,00 g (0,020 mole) de 2,5-dihydroxyacétophenone, 3,37 ml (0,040 mole) de épibromhydrine et 5,06 g (0,040 mole) de K₂CO₃ dans 30 ml de acétone. On évapore le solvant, on ajoute 20 ml d'une solution saturée en NaH₂PO₄, 120 ml d'eau et on extrait à l'acétate d'éthyle.

On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange de CH_2Cl_2 et acétate d'éthyle en rapport variable entre 100/0 et 95/5. On obtient le produit du titre. P.f. : 83-35°C.

EXEMPLE 40

5 4-benzyloxy-3-méthylcarbonyl-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène

On chauffe au reflux pendant 6 heures sous azote une solution contenant 1 g (0,0048 mole) du produit de l'exemple 39, 0,856 ml (0,0072 mole) de benzyl-bromure et 0,924 g (0,0072 mole) de K_2CO_3 dans 12 ml d'acétone. On ajoute encore 0,5 ml (0,0042 mole) de benzyl-bromure et on chauffe encore pendant 7 heures. On verse dans l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par chromatographie, en éluant par un mélange hexane/acétone = 8/2. On obtient le produit du titre. P.f. : 45-48°C.

EXEMPLE 41

15 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylcarbonyl)-phenoxy]-2-propanol

En opérant comme décrit dans l'exemple 9 mais en utilisant le produit de l'exemple 40 au lieu du 4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène on obtient le produit du titre. P.f. : 105-108°C.

EXEMPLE 42

20 (1-méthylcarbonyl-3-bromo-4-benzyloxy)-benzène

On chauffe au reflux pendant 4 heures une solution contenant 0,92 g (0,428 mole) de (2-bromo-4-méthylcarbonyl)-phénol, 51 ml (0,428 mole) de benzyl-bromure, 6,4 gr de NaI (0,043 mole) et 89,0 gr (0,642) de K_2CO_3 dans 1,5 l d'acétone. On filtre, on évapore le solvant on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau. On évapore le solvant et on obtient le produit du titre. P.f. : 117-119 °C.

EXEMPLE 43

(3-bromo-4-benzyloxy-1-acétoxy)-benzène

On chauffe au reflux pendant 24 heures une solution contenant 93 gr (0,3 mole) du produit de l'exemple 42 et 259 g (1,05 mole) de acide-3-chloro perbenzoïque (conc. 70%) dans 2 l de CH_2Cl_2 . On évapore le solvant, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave avec une solution de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. On filtre et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre. P.f. : 69-71°C.

EXEMPLE 44

[4-benzyloxy-3-(2-furyl)]phénol

35 On chauffe à 90°C pendant 5 heures sous atmosphère d'Argon une solution de 180 ml de dioxane contenant 13 g (0,0406 mole) du produit de l'exemple 43, 5 g (0,0447 mole) de l'acide 2-furanboronique, 1,6 g de Tetrakis (tryphénylphosphine)-

Palladium et 38,3 g (0,1215 mole) de fluorure de Tetrabutylammonium. On ajoute 1 l d'éther éthylique et on lave à l'eau.

On filtre et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par chromatographie (éluant cyclohexane/éthyle acétate = 8/29). On obtient le composé du titre. P.f. : 112-115 °C.

EXEMPLE 45

[4-benzyloxy-3-fur-2-yl-1-(2,3-époxypropoxy)]-benzène

On laisse sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes 8,3 g (0,031 mole) du produit de l'étape précédente avec 6,5 g (0,046 mole) de K_2CO_3 dans 60 ml de diméthylformamide. Après 15 minutes on ajoute 5,3 ml (0,062) de epibromhydrine et on chauffe à 70 °C pendant 6 heures. On verse dans un mélange d'eau et de glace et on extrait à l'acétate d'éthyle. On filtre et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/éthyl acétate = 85/15 et par la suite cyclohexane/éthylacétate = 9/1. On obtient le produit du titre. P.f. : 62-64°C.

EXEMPLE 46

3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy-3-(2-furyl)-phenoxy)]-2-propanol et son dichlorhydrate hydraté

On opère comme décrit dans l'exemple 26 mais en utilisant le produit de l'exemple 45 au lieu du 4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène. Le clivage du groupe benzyle est fait par hydrogénation en acétate d'éthyle. Le brut de réaction est purifié par chromatographie en éluant par un mélange éthyle acétate/méthanol = 85/15. On prépare le chlorhydrate dans l'isopropanol. On obtient le produit du titre. P.f. : 251-253°C déc.

EXEMPLE 47

3-bromo-4-benzyloxy-phenol

On fait réagir sous agitation pendant 40 minutes à température ambiante 0,5 g (0,0155 mole) du produit de l'exemple 43 avec 18,7 ml (0,0187) de NaOH 1N dans 150 ml de méthanol. On ajoute de l'acide citrique jusqu'à pH 6 et on évapore le solvant. On ajoute de l'acétate d'éthyle, on lave à l'eau et on évapore le solvant. On obtient le composé du titre. P.f. : 61-63 °C.

EXEMPLE 48

3-bromo-4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène

On chauffe à 45 °C pendant une nuit 3,5 g (0,0125 mole) du produit de l'exemple 47, 18,8 ml (0,0188 mole) de NaOH 1M et 2,2 ml (0,025 mole) de épibromhydrine dans 50 ml de dioxane. On évapore le solvant, on ajoute de l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. On purifie le brut de réaction par chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle = 8/2). On obtient le composé du titre.

EXEMPLE 49**3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[3-bromo-4-hydroxy]phenoxy]-2-propanol**

On fait réagir le produit de l'exemple 48 avec le produit de l'exemple 4 (base), selon le procédé décrit dans l'exemple 9a. Le produit issu de cette réaction est traité avec du CF_3COOH à 55°C pendant 4 heures. Le brut de réaction est purifié par chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 93/7$). On cristallise le produit dans de l'isopropanol. P.f. : $123-126^\circ\text{C}$

EXEMPLE 50**4-benzyloxy-3-[(N-tertbutoxycarbonyl-N-méthylsulfonyl)-amino]-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène.**

On chauffe au reflux pendant 24 heures une solution contenant 1 g (0,0025 mole) de 4-phenylméthoxy-3-[(N-tertbutoxycarbonyl-N-méthylsulfonyl)-amino]-phenol (préparé selon le procédé décrit dans WO 9604233), 0,75 g (0,0029 mole) de glycidylsulfate et 1,1 g (0,008 mole) de K_2CO_3 . On filtre, on évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/éthyl acétate = 7/3.

EXEMPLE 51**51a) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-benzyloxy-3-méthansulfonamido)-phenoxy]-2-propanol**

On fait réagir sous agitation pendant 48 heures à température ambiante 0,77 g (0,00172 mole) du produit de l'exemple 50, 0,86 g (0,0035 mole) du produit de l'exemple 4 base et 0,2 g de LiClO_4 dans 50 ml de acetonitrile. On chauffe à 40°C pendant 9 heures et on arrête la réaction. On évapore le solvant et on ajoute 30 ml de CH_2Cl_2 et une solution 3N de HCl en éthyle acétate (20 ml). On chauffe pendant 4 heures à 40°C pour évaporer le solvant. On lave à l'ammoniac et on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1$. On obtient le produit du titre. P.f. : $112-114^\circ\text{C}$

51b) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[4-hydroxy-3-méthansulfonamido)-phenoxy]-2-propanol

On hydrogène le produit de l'exemple 51a selon le procédé décrit dans l'exemple 9b, en opérant à une pression variable entre la pression ambiante et 50 psi. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH} = 9/1$). On obtient le produit du titre. P.f. : $77-80^\circ\text{C}$.

EXEMPLE 52**4-acétylamino-1-(5-chloropyrid-2-yl)-pipéridine**

On chauffe au reflux pendant 24 heures 6,7 g (0,035 mole) de 2-bromo-5-chloropyridine 4,97 g (0,035 mole) de 4 acétylamino-piperidine et 4,83 g (0,035 mole)

de K_2CO_3 dans 50 ml alcool amylique. On évapore le solvant, on ajoute de l'eau et on extrait au CH_2Cl_2 . On obtient le produit du titre. P.f. : 196-198 °C.

EXEMPLE 53

4-amino-1-(5-chloropyrid-2-yl)-pipéridine et son dichlorohydrate

5 On chauffe au reflux pendant 5 heures 5,5 g (0,022 mole) du produit de l'exemple 52 dans 25 ml de HCl 6N. On évapore le solvant, on ajoute 50 ml d'eau et une solution de NaOH jusqu'à pH basique. On extrait au CH_2Cl_2 , on évapore le solvant on prépare le chlorohydrate dans de l'isopropanol, et on cristallise dans du méthanol. On obtient le produit du titre. P.f. : 295 °C déc.

EXEMPLE 54

3-[1-(5-chloropyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

On opère comme décrit dans l'exemple 12 mais en utilisant le produit de l'exemple 53 (base) au lieu du produit de l'exemple 6. Après le traitement avec CF_3COOH on évapore, on ajoute de l'éthyle acétate et on lave à l'aide d'une solution de 15 NaH_2PO_4 jusqu'à pH 5. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie en éluant par un mélange CH_2Cl_2 /méthanol = 9/1. On obtient le produit du titre. P.f. : 148-150 °C.

EXEMPLE 55

2-chloro-6-éthoxycarbonyl-pyridine

20 On chauffe au reflux pendant 8 heures 14,1 g (0,0895 mole) de 2-chloro-6-hydroxycarbonylpyridine dans 133 ml d'une solution de HCl en éthanol. On évapore le solvant, on ajoute de l'acétate d'éthyle et on lave à l'aide d'une solution de bicarbonate. On évapore encore le solvant et on purifie le brut de réaction par flash-chromatographie (cyclohexane/acétate d'éthyle = 7/3). On obtient le produit du titre.

EXEMPLE 56

4-tert-butoxycarbonylamino-1-(6-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine

On chauffe à 80 °C pendant 24 heures une solution contenant 1,17 g (0,0063 mole) du produit de l'exemple 55, 1,27 g (0,0063 mole) du produit de la préparation 1, 0,9 ml de triéthylamine et du NaI dans 34,2 ml de diméthylformamide. On verse dans 30 l'eau, on extrait à l'acétate d'éthyle et on évapore le solvant. Le brut de réaction est purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle = 7/3.

EXEMPLE 57

4-amino-1-(6-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-pipéridine et son chlorohydrate

35 On chauffe au reflux pendant 8 heures 0,99 g (0,0025 mole) du produit de l'exemple 56 dans 6 ml d'acétate d'éthyle et 6 ml d'une solution de HCl en acétate d'éthyle. On filtre, on lave à l'acétone, on ajoute de l'ammoniac et on extrait à l'acétate

d'éthyle. Le brut de réaction est purifié par chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH} = 100/1$. On obtient le produit du titre.

EXEMPLE 58

5 58a/ 3-[1-(6-éthoxycarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxy phénoxy)-2-propanol

On chauffe au reflux pendant une nuit 0,3 g (0,0012 mole) du produit de l'exemple 57 base, 0,292 g (0,00114 mole) de 4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)benzène dans 15 ml d'éthanol. On évapore sous pression réduite et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange
10 $\text{CH}_3\text{OH}/\text{acétate d'éthyle} 9/1$.

58b/ 3-[1-(6-éthoxycarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-phénoxy)-2-propanol

On opérant comme décrit dans l'exemple 9b on obtient le composé du titre. P.f. : $200^\circ\text{C}-201^\circ\text{C}$.

15 EXEMPLE 59

59a) (2S) 3-[5-aminocarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-benzyloxy-3-méthylsulfinyl-phénoxy)-2-propanol

On chauffe au reflux, sous atmosphère d'azote pendant 6 heures 1 g (0,00314 mole) du produit de l'exemple 37 et 0,83 g (0,00377 mole) du produit de l'exemple 2
20 sous forme de base. On évapore le solvant et on purifie le brut de réaction par chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{méthanol}/\text{NH}_4\text{OH} = 90/10/1$. On obtient le produit du titre. P.f. : $143-147^\circ\text{C}$.

Le produit ainsi obtenu est soumis à une analyse HPLC aux conditions suivantes:

- 25 -phase stationnaire chirale : CHIRALCEL OD-H
-phase mobile : hexane/éthanol = 20/80 - (0,4 ml/min)

On observe deux pics, $\text{TR}_1 = 17,040 \text{ min.}$, $\text{TR}_2 = 19,827 \text{ min.}$ correspondant aux diastéréoisomères ayant différent configuration à l'atome de soufre.

59b) (2S) 3-[5-aminocarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl-phénoxy)-2-propanol

30 On travaille comme décrit dans l'exemple 38b) mais en utilisant le produit de l'exemple 59a) en lieu du produit de l'exemple 38a). Le brut de réaction est purifié une première fois par chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{méthanol}/\text{NH}_4\text{OH} = 85/15/1,5$ puis 80/20/2. On conduit après une deuxième chromatographie en éluant par un mélange éthyle acétate/méthanol = 80/20 suivi par un mélange
35 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{méthanol}/\text{NH}_4\text{OH} = 85/15/1,5$ puis 80/20/2. On obtient le produit du titre. P.f. : 74°C .

Le produit ainsi obtenu est soumis à une analyse HPLC aux conditions suivantes:

- phase stationnaire chirale : CHIRALCEL OD-H

-phase mobile : hexane/éthanol = 65/35 - (0,6 ml/min)

On observe deux pics, $TR_1 = 13,900$ min., $TR_2 = 18,233$ min. correspondant aux diastéréoisomères ayant différent configuration à l'atome de soufre.

EXEMPLE 60

5 **3-[1-(5-hydroxycarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfinyl)-phenoxy]-2-propanol**

On mélange à la température ambiante 0,48g (0,001 mole) du produit de l'exemple 26b 2,51 ml de NaOH 1N (0,0025 mole), 2,5 ml d'eau et 2,5 ml d'éthanol. Après 24 heures on évapore l'éthanol et on ajoute 0,144 ml de acide acétique ($d=1,049$,
10 0,0025 mole). On observe la formation d'un huile. On élimine l'eau et on ajoute 10 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on ajoute encore de l'éthanol. On répète cette opération plusieurs fois. On obtient le produit du titre. P.f. : 215-217 déc.

EXEMPLE 61

15 **(3-acétylamino-4-benzyloxy-1-acétoxy)-benzène**

On dissout sous agitation 2 g (0,0077 mole) de (3-amino-4-benzyloxy-1-acétoxy)-benzène (préparé selon le procédé décrit en Synt. Commun. 22 ; 20 ; 1992 ; 2877-2882) dans 150 ml de CH_2Cl_2 on ajoute 1,3 ml de triéthylamine (0,0093 mole) et ensuite 0,8 ml de anhydride acétique (0,0085 mole). Après une nuit on chauffe au reflux pendant 4 heures. On lave à l'eau, on filtre et on évapore le solvant. On ajoute du
20 cyclohexane et on filtre. On obtient le produit du titre. P.f. : 105-107°C.

EXEMPLE 62

25 **3-acétylamino-4-benzyloxy-phénol**

On dissout 3 g (0,010 mole) du produit de l'étape précédente dans 120 ml de méthanol et 30 ml d'eau. On ajoute 12 ml de NaOH 1N (0,012 mole) et on laisse sous
25 agitation à température ambiante pendant 30 minutes. On ajoute de l'acide citrique jusqu'à pH = 6, on évapore le solvant, on ajoute de l'éthyle acétate et on lave à l'eau. On filtre et on sèche. On obtient le produit du titre.

EXEMPLE 63

30 **3-acétylamino-4-benzyloxy-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène**

On mélange sous agitation à température ambiante pendant 15 minutes 0,5 g (0,0019 mole) du produit de l'exemple 62 avec 0,4 g de K_2CO_3 (0,0029) dans 5 ml de diméthylformamide. Après 15 minutes on ajoute 0,32 ml (0,0038 mole) de épibromhydrine et on laisse réagir pendant une nuit. On verse dans l'eau, on extrait à l'éthyle acétate, on sèche et on filtre. Le brut de réaction est purifié par chromatographie
35 en éluant par un mélange cyclohexane/éthyle acétate = 6/4. On obtient le produit du titre.

EXEMPLE 64

64a) 3-[1-(5-éthoxycarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(3-acétylamino-4-benzyloxy)-phenoxy]-2-propanol

5 64a) On chauffe au reflux pendant une nuit 0,22 g (0,0007 mole) du produit de l'exemple 63 avec 0,175 g (0,0007 mole) du produit de l'exemple 4 sous forme de base dans 10 ml d'éthanol. On évapore le solvant et on purifie le brut par flash-chromatographie en éluant par méthanol. On évapore le solvant et on obtient le produit du titre. P.f. : 124-126°C

10 64b) 3-[1-(5-éthoxycarbonyl-pyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-[(3-acétylamino-4-hydroxy)-phenoxy]-2-propanol

On hydrogène le produit de l'exemple 64a selon le procédé décrit dans l'exemple 9b. On obtient le produit du titre. P.f. : 103-105°C.

EXEMPLE 65

(3-méthylsulfonyl-4-benzyloxy-1-phenylcarbonyloxy)-benzène

15 On dissout 3,26 g (0,0089 mole) de (3-méthylsulfinyl-4-benzyloxy-1-phénylcarbonyloxy)-benzène dans 30 ml d'acétone et 5 ml de méthanol et on ajoute, à une température comprise entre 5 et 10 °C, 2,86 g de monopéroxyphthalate de magnésium (MMPP) (pureté = 80%, 0,0046 mole) dissout en 20 ml de méthanol. Après 3,5 heures on ajoute encore 0,3 g (0,00048 mole) de MMPP dans 1 ml de méthanol. On
20 laisse réagir à température ambiante pendant une nuit. On ajoute 50 ml d'eau, 5 ml d'une solution saturée en NaHCO₃ et on extrait à l'acétate d'éthyle. On évapore le solvant et on obtient le produit du titre. P.f. : 142-145°C.

EXEMPLE 66

4-benzyloxy-3-méthylsulfonyl-phénol

25 On dissout 3,09 g (0,008 mole) du produit de l'exemple 65 dans 40 ml de THF et on ajoute 10,5 ml de NaOH 1N (0,010 mole). Après 4 heures on ajoute 25 ml d'eau et du NaH₂PO₄ jusqu'à pH 7 et on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave avec des solutions aqueuses de NaHCO₃ et de NaCl et on évapore le solvant. On obtient le produit du titre. P.f. : 154-156°C.

30 **EXEMPLE 67**

4-benzyloxy-3-méthylsulfonyl-1-(2,3-époxypropoxy)-benzène.

On laisse sous agitation pendant 10 minutes 0,158 g (0,00395) de NaOH dans 10 ml de DMF et on ajoute 1 g (0,00359 mole) du phénol obtenu dans l'exemple 66. Après 10 minutes on ajoute 0,977 g (0,00377 mole) de glycidylsilicate dans 5 ml de DMF et
35 on laisse réagir pour 24 heures à température ambiante. On ajoute 100 ml d'eau et 2 ml d'une solution de NaH₂PO₄ on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave à l'eau. Le brut de réaction est purifié par chromatographie en éluant par un mélange CH₂Cl₂/acétate d'éthyle = 98/2 ensuite 97/3 et 96/4. On obtient le produit du titre. P.f. : 78-82°C.

EXEMPLE 68

68a) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinamino]-1-[(4-benzyloxy-3-méthylsulfonyl)-phénoxy]-2-propanol

On chauffe au reflux pendant 6 heures 0,700 g (0,00209 mole) du produit de l'exemple 67 et 0,574 g (0,0023 mole) du produit de l'exemple 4 sous forme de base dans 6 ml d'éthanol. On évapore le solvant, on ajoute à l'huile ainsi formé de l'acétate d'éthyle et on laisse cristalliser le produit. On obtient le produit du titre. P.f. : 111-114°C

68b) 3-[1-(5-éthoxycarbonylpyrid-2-yl)-4-pipéridinamino]-1-[(4-hydroxy-3-méthylsulfonyl)-phénoxy]-2-propanol

Le produit issu de l'étape précédente est traité avec CF_3COOH selon le procédé décrit dans l'exemple 26b, le produit brut étant purifié par flash-chromatographie en éluant par un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ conc. = 90/10/1. On obtient le produit du titre.

EXEMPLE 69

3-[1-(6-chloro-pyrid-2yl)-4-pipéridinylamino]-1-[-4-hydroxy-3-méthansulfonamido)-phenoxy]-2-propanol

On fait réagir le produit de l'exemple 50 avec la 4-amino-1-(6-chloropyrid-2yl)-pipéridine (préparée comme décrit dans EP 21973) selon le procédé décrit dans l'exemple 51.

On obtient le produit du titre.

EXEMPLE 70

3-[1-(6-éthoxycarbonylpyrid-2yl)-4-pipéridinylamino]-1-[-4-hydroxy-3-méthansulfonamido)-phenoxy]-2-propanol

On fait réagir le produit de l'exemple 50 avec le produit de l'exemple 57 (base) dans les conditions décrites dans l'exemple 51. On obtient le produit du titre.

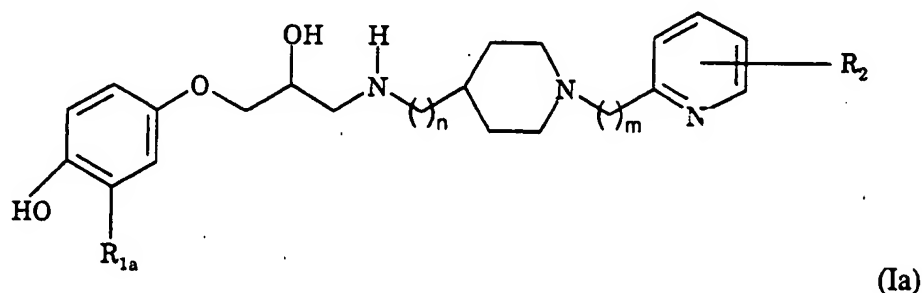
EXEMPLE 71

3-[1-(6-chloropyrid-2-yl)-4-pipéridinylamino]-1-(4-hydroxyphénoxy)-2-propanol

En opérant comme décrit dans l'exemple 58 mais en utilisant la 4-amino-1-(6-chloropyrid-2yl)-pipéridine en lieu du produit de l'exemple 57 on obtient le produit du titre.

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (Ia) :



5 dans laquelle

R_{1a} représente l'hydrogène, un groupe $-S(O)_Z-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-CO(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $NHCO(C_1-C_4)Alk$, un groupe 2-furyle ou un halogène;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoyle$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

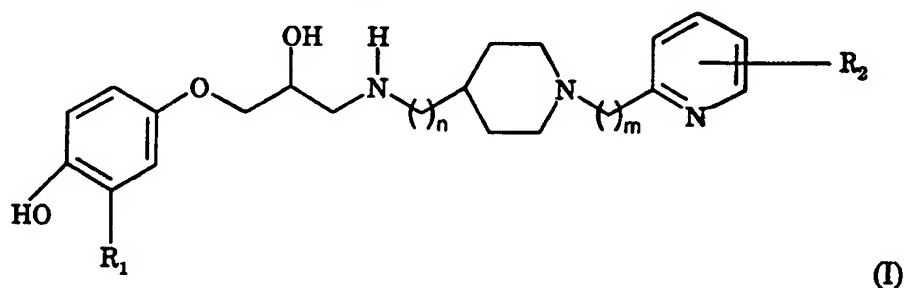
m et n indépendamment 0, 1 ou 2;

R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

Z est 1 ou 2;

15 et leurs sels ou solvates.

2. Composé de formule (I) :



où

R_1 représente l'hydrogène, un groupe $-S(O)_Z-(C_1-C_4)Alk$, un groupe $-CO(C_1-C_4)Alk$ ou un groupe $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$;

R_2 représente l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$, un groupe $(C_1-C_4)alcoyle$, un halogène, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-CONR_3R_4$, $-NO_2$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

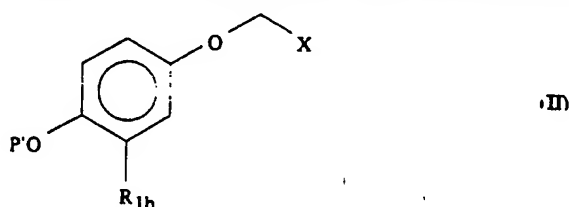
m et n indépendamment 0, 1 ou 2;

25 R_3 et R_4 représentent indépendamment l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;

Z est 1 ou 2;

et leurs sels ou solvates.

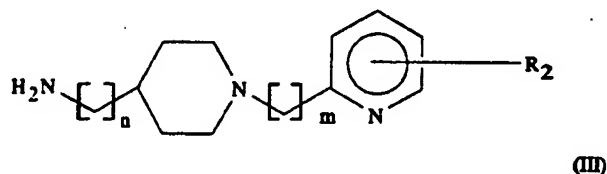
3. Composés selon la revendication 1 ou 2 où R_2 est dans la position 5 ou 6 de la pyridine.
4. Composés selon la revendication 1 ou 2 où n et m sont zéro.
5. Composés selon la revendication 1 ou 2 où le groupe $(C_1-C_4)Alk$ est un groupe méthyle ou éthyle.
6. Composé selon la revendication 1 ou 2 où R_2 est choisi parmi $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, $-NO_2$, $-CONR_2R_3$ et $-NHSO_2-(C_1-C_4)Alk$.
7. Composé selon la revendication 1 ou 2 où R_2 est un halogène.
8. Procédé pour la préparation des composés de formule (Ia) et (I) des revendications 1 et 2 caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule (II)



dans laquelle R_{1b} est R_{1a} ou R_1 tels qu'indiqués dans la revendication 1 ou 2, P' est un groupe protecteur et X est un groupe de formule (a) ou (b),

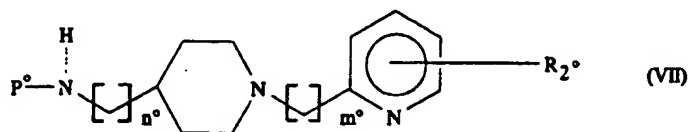


- 15 où Gp est un groupe partant, avec une amine de formule (III)



dans laquelle n , m et R_2 sont tels qu'indiqués dans la revendication 1, en clivant le groupe P' et éventuellement en transformant le composé de formule (Ia) ou (I) ainsi obtenu en un de ses sels.

- 20 9. Composés de formule (VII)



où

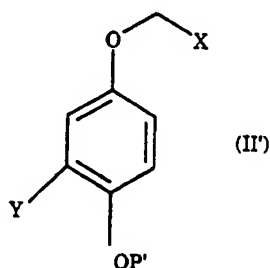
P° est l'hydrogène ou un groupe protecteur;

n° et m° sont 0, 1 ou 2;

- 25 R_2° est un $(C_1-C_4)Alk$; $(C_1-C_4)alcoxy$, $-COOH$, $-COO(C_1-C_4)Alk$, $-CN$, NO_2 , $-CONR_3^\circ R_4^\circ$, $-SO_2NH_2$, $-NHSO_2(C_1-C_4)Alk$;

- R_3° et R_4° sont l'hydrogène ou un groupe $(C_1-C_4)Alk$;
à la condition que
lorsque n° et m° sont zéro, R_2° est autre que méthoxy dans la position 6 et qu'halogène
dans la position 3 ou 6 de la pyridine; lorsque n° est 1 m° est 0. R_2° est autre que chlore
5 dans la position 6 de la pyridine et lorsque n° est 0 m° est 0 ou 1, R_2° est autre que
méthyle.

10. Composé de formule (II') :



- 10 dans laquelle P' est tel que défini dans la revendication 8, X est le groupe (a) tel que
défini dans la revendication 8 et Y représente un atome de brome ou un groupe 2-furyle.

11. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un
composé de formula (Ia) ou (I) selon les revendications 1 à 7 ou l'un de ses sels
pharmaceutiquement acceptables.

12. Utilisation d'un composé un composé de formula (Ia) ou (I) selon les
15 revendications 1 à 7 ou l'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables pour la
préparation de médicaments indiqués dans le syndrome du colon irritable, ou à action
modulatrice de la motricité intestinale, lipolytique, anti-obésité, anti-diabétique,
psychotrope, anti-glaucomateuse, cicatrisante, anti-dépressante, comme inhibiteur des
contractions utérines, comme tocolytiques pour prévenir ou retarder les accouchement
20 précoces, pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysménorrhée.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 99/01370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D401/04 C07D401/06 C07D307/42 C07D405/14 C07D303/22
A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 567 885 A (SANDOZ SA) 24 January 1986 (1986-01-24) claims 1,9,10 & BE 902 897 A cited in the application ---	1,2,11, 12
A	M. HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the "fishing out" principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 63, no. 3, 6 February 1998 (1998-02-06), pages 889-894, XP002110346 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 cited in the application examples 19,26 ---	1,2,11, 12

-/--

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 July 1999

Date of mailing of the international search report

09/08/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bosma, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ional Application No

PCT/FR 99/01370

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 07274 A (BOOTS CO PLC ;HEAL DAVID JOHN (GB); KERRIGAN FRANK (GB); MARTIN KE) 16 March 1995 (1995-03-16) page 45, line 5 - line 6 ---	9
X	EP 0 052 072 A (SANDOZ AG) 19 May 1982 (1982-05-19) formule II -----	10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/01370

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2567885	A	24-01-1986	BE 902897 A	15-01-1986
			CH 665208 A	29-04-1988
			DE 3524955 A	30-01-1986
			GB 2163150 A,B	19-02-1986
			JP 61037765 A	22-02-1986
WO 9507274	A	16-03-1995	AU 689802 B	09-04-1998
			AU 7692894 A	27-03-1995
			BG 100388 A	31-07-1996
			BR 9407413 A	12-11-1996
			CA 2170056 A	16-03-1995
			CN 1133043 A	09-10-1996
			CZ 9600614 A	11-09-1996
			EP 0717739 A	26-06-1996
			FI 961016 A	05-03-1996
			HU 75875 A	28-05-1997
			JP 9502431 T	11-03-1997
			NO 960888 A	05-03-1996
			NZ 273581 A	27-05-1998
			PL 313347 A	24-06-1996
			SI 9420058 A	31-12-1996
			US 5767116 A	16-06-1998
			ZA 9406798 A	06-04-1995
EP 0052072	A	19-05-1982	AT 11908 T	15-03-1985
			AU 555619 B	02-10-1986
			AU 7717181 A	13-05-1982
			CA 1213594 A	04-11-1986
			DK 489381 A,B,	07-05-1982
			FI 813412 A,B,	07-05-1982
			GR 75384 A	13-07-1984
			IE 51919 B	29-04-1987
			PH 23009 A	03-03-1989
			PT 73929 A,B	01-12-1981
			US 5347050 A	13-09-1994
			US 4425362 A	10-01-1984
			YU 263281 A	29-02-1984
			JP 1633755 C	20-01-1992
			JP 2057540 B	05-12-1990
			JP 57108047 A	05-07-1982
			SU 1160933 A	07-06-1985
			ZA 8107702 A	29-06-1983

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De: le Internationale No

PCT/FR 99/01370

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D401/04 C07D401/06 C07D307/42 C07D405/14 C07D303/22
A61K31/44

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D A61K C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 567 885 A (SANDOZ SA) 24 janvier 1986 (1986-01-24) revendications 1,9,10 & BE 902 897 A cité dans la demande	1,2,11, 12
A	M. HORI ET AL: "A soluble polymer approach to the "fishing out" principle: synthesis and purification of beta-amino alcohols". JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., vol. 63, no. 3, 6 février 1998 (1998-02-06), pages 889-894, XP002110346 AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON., US ISSN: 0022-3263 cité dans la demande exemples 19,26	1,2,11, 12
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

27 juillet 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

09/08/1999

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Bosma, P

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Des le Internationale No

PCT/FR 99/01370

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 07274 A (BOOTS CO PLC ; HEAL DAVID JOHN (GB); KERRIGAN FRANK (GB); MARTIN KE) 16 mars 1995 (1995-03-16) page 45, ligne 5 - ligne 6 -----	9
X	EP 0 052 072 A (SANDOZ AG) 19 mai 1982 (1982-05-19) formule II -----	10

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE.

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

De de Internationale No

PCT/FR 99/01370

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2567885 A	24-01-1986	BE 902897 A CH 665208 A DE 3524955 A GB 2163150 A,B JP 61037765 A	15-01-1986 29-04-1988 30-01-1986 19-02-1986 22-02-1986
WO 9507274 A	16-03-1995	AU 689802 B AU 7692894 A BG 100388 A BR 9407413 A CA 2170056 A CN 1133043 A CZ 9600614 A EP 0717739 A FI 961016 A HU 75875 A JP 9502431 T NO 960888 A NZ 273581 A PL 313347 A SI 9420058 A US 5767116 A ZA 9406798 A	09-04-1998 27-03-1995 31-07-1996 12-11-1996 16-03-1995 09-10-1996 11-09-1996 26-06-1996 05-03-1996 28-05-1997 11-03-1997 05-03-1996 27-05-1998 24-06-1996 31-12-1996 16-06-1998 06-04-1995
EP 0052072 A	19-05-1982	AT 11908 T AU 555619 B AU 7717181 A CA 1213594 A DK 489381 A,B, FI 813412 A,B, GR 75384 A IE 51919 B PH 23009 A PT 73929 A,B US 5347050 A US 4425362 A YU 263281 A JP 1633755 C JP 2057540 B JP 57108047 A SU 1160933 A ZA 8107702 A	15-03-1985 02-10-1986 13-05-1982 04-11-1986 07-05-1982 07-05-1982 13-07-1984 29-04-1987 03-03-1989 01-12-1981 13-09-1994 10-01-1984 29-02-1984 20-01-1992 05-12-1990 05-07-1982 07-06-1985 29-06-1983